

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

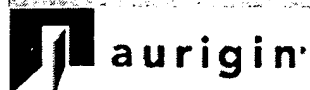
Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



Document Summary

[New Search](#)[Help](#)[Preview Claims](#)[Preview Full Text](#)[Preview Full Image](#)

Email Link:

Document ID: JP 56-110665 A2**Title:** SULFAMOYL-SUBSTITUTED PHENETYLAMINE DERIVATIVE AND ITS PREPARATION**Assignee:** YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD**Inventor:** IMAI KAZUO
NIIGATA KUNIHIRO
FUJIKURA TAKASHI
HASHIMOTO SHINICHI
TAKENAKA TAKAICHI**US Class:****Int'l Class:** C07C 143/78 A; A61K 31/18 -; C07C 139/00 B**Issue Date:** 09/01/1981**Filing Date:** 02/08/1980**Abstract:**

NEW MATERIAL: The titled compound of formula I (R1, R3 and R4 are H or lower alkyl; R2 is OH, lower alkyl or lower alkoxy; R5 is H, lower alkyl, or lower alkoxy; R6 is H or halogen; Y is methylene or O), and its salt.

EXAMPLE: 2-Methoxy -5- [2-[2-(2-methoxyphenoxy) ethylamine]ethyl]benzenesulfonamide hydrochloride.

USE: A hypotensor having α -adrenalin receptor blocking activity.

PROCESS: A compound of formula I (R6 is halogen) is prepared by reacting a compound of formula II with a halogenating agent such as thionyl chloride in an organic solvent such as toluene. If necessary, the compound thus prepared is converted to another compound of formula I (wherein R6 is H) by reducing with hydrogen in the presence of platinum, etc.

(C)1981,JPO&Japio

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭56—110665

⑬ Int. Cl.³
C 07 C 143/78

識別記号

庁内整理番号
7162—4H

⑭ 公開 昭和56年(1981)9月1日

139/00
// A 61 K 31/18

ABU

6408—4C

発明の数 2
審査請求 未請求

(全 8 頁)

⑮ スルファモイル置換フェネチルアミン誘導体
およびその製造法

浦和市大字白幡1322—7

⑯ 発明者 橋本真一

松戸市大橋1067—1

⑰ 発明者 竹中登一

東京都北区赤羽台4—17—1880
7号

⑱ 出願人 山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目
5番地1

⑲ 代理人 佐々木晃一

① 特 願 昭55—14382

② 出 願 昭55(1980)2月8日

③ 発 明 者 今井一夫
大宮市三橋2—880

④ 発 明 者 新形邦宏
上尾市富士見2—18—21

⑤ 発 明 者 藤倉峻

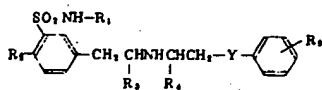
明 細 書

1. 発明の名称

スルファモイル置換フェネチルアミン誘導体
およびその製造法

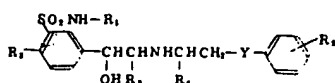
2. 特許請求の範囲

(1) 一般式

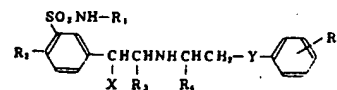


(式中、 R_1 、 R_2 および R_4 は同一または異って水素原子または低級アルキル基を、 R_3 は水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 R_5 は水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 Y はメチレン基または酸素原子を表わす。)で示されるスルファモイル置換フェネチルアミン誘導体またはその塩。

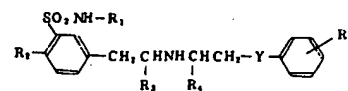
(2) 一般式



(式中、 R_1 、 R_2 および R_4 は同一または異って水素原子または低級アルキル基を、 R_3 は水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 R_5 は水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 Y はメチレン基または酸素原子を表わす。)で示される化合物をハロゲン化剤と反応させて一般式



(式中、 X はハロゲン原子を表わし、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および Y は前記と同じ意味を有する。)で示される化合物を得、次いで還元することを特徴とする一般式

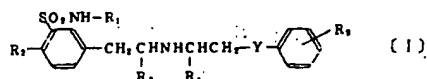


(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および Y は前記と同じ意味を有する。)で示されるスルファモイル置換フェネチルアミン誘導体または

その塩の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式

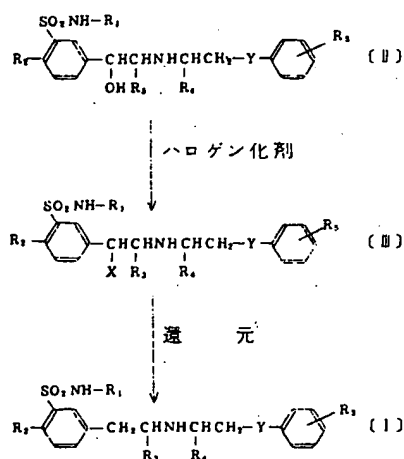


(式中、 R_1 , R_2 および R_4 は同一または異って水素原子または低級アルキル基を、 R_3 は水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 R_5 は水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 Y はメチレン基または酸素原子を表わす。)で示されるスルファモイル置換フェネチルアミン誘導体およびその塩並びにその製造法に関する。

上記“低級”の語は炭素数1～5の直鎖状または分枝状の炭素鎖を意味している。従って“低級アルキル基”としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基等が、また“低級アルコキシ基”としては、メトキシ基、エトキシ

-3-

本発明化合物(I)は次の方法によって製造されるが、原料化合物(II)は特開昭54-73751, 54-63048, 54-95544等により公知の化合物である。



(式中、 X はハロゲン原子を表わし、 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 および Y は前記と同じ意味を有する。)化合物(II)のハロゲン化はトルエン、メチル

-5-

基、プロポキシ基、ブトキシ基等が挙げられる。また R_5 はフェニル基のオルト、メタ、パラのいずれの位置にあってもよい。さらに本発明化合物(I)の塩としては有機酸または無機酸との酸付加塩が挙げられる。本発明化合物(I)は α -アドレナリン受容体遮断作用を有し、血圧低下剤として有用な新規化合物である。

本発明化合物(I)の α -アドレナリン受容体遮断作用は次の試験方法によって測定されたものであるが静注で0.001～0.1 mg/kgで有効である。

α -アドレナリン受容体遮断作用:

ウレタンで麻酔し、ペントリニウムで処置したラットで血圧を測定し、フェニレフリン10 mg/kg(静注)による昇圧作用に対する検体の拮抗作用を測定した。

本発明化合物(I)の臨床上的投与は、遊離塩基としてまたはその酸付加塩として、通常静注または経口的に行われる。投与は静注の場合1回1～150 mgを1日数回、経口的の場合1回10～500 mgを1日2～3回行うのが適当である。

-4-

エチルケトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中で室温または加温下で塩化チオニル、塩化水素、臭化水素、五塩化リン、 POCl_3 , SOBr_2 等のハロゲン化剤を用いることによって行うことができる。

化合物(II)の還元はメタノール、エタノール、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中で水素気流中、常温常圧下で白金、パラジウム、パラジウム炭素等の還元剤を用いることによって行うことができる。

こうして生成した化合物(I)の単離、精製は濾過、溶媒による抽出、カラムクロマトグラフィーによる分離、再結晶等により行われる。

以上、本発明化合物(I)の製造法を説明したが、この製造法で得られる代表的化合物としては、実施例で得られた化合物の他に次の化合物を挙げることができる。

2-メトキシ-5-[2-(2-(3-メトキシフェノキシ)エチルアミノ)エチル]N-メチルベンゼンスルホンアミド

-6-

5 - { 2 - [2 - (2 - メトキシフェノキシ)
エチルアミノ] エチル } - 2 - メチル - N - メ
チルベンゼンスルホンアミド

2 - ヒドロキシ - 5 - { 2 - [2 - (2 - メ
トキシフェノキシ) エチルアミノ] エチル } -
N - メチルベンゼンスルホンアミド

2 - メトキシ - 5 - { 2 - [3 - (2 - メチ
ルフェニル) プロピルアミノ] エチル } - N -
メチルベンゼンスルホンアミド

2 - メチル - 5 - { 2 - [3 - (2 - メチル
フェニル) - 1 - メチルプロピルアミノ] エチ
ル } ベンゼンスルホンアミド

2 - メトキシ - 5 - { 2 - [3 - (2 - メト
キシフェニル) - 1 - メチルプロピルアミノ]
- 2 - メチルエチル } ベンゼンスルホンアミド

以下本発明をさらに詳細に説明するために実
施例を掲記する。

-7-

常温常圧下で脱塩素化した後、パラジウム炭
素を濾別し、濾液を減圧濃縮して2-メトキシ
-5-{2-[2-(2-メトキシフェノキシ)
エチルアミノ]エチル}ベンゼンスルホンアミ
ド塩酸塩3.1gを得る。このものをメタノール
：エタノール(1:4)の溶液120mlより再結
晶すると無色結晶2.3gを得る。

このものは次の理化学的性状を有する。

(i) 融点 196 ~ 198℃

(ii) 元素分析値 ($C_{18}H_{24}N_2O_5S \cdot HCl$ として)

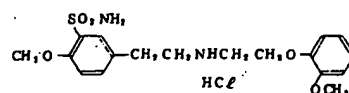
	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	51.86	6.04	6.72
実測値	51.72	6.23	6.68

(iii) 核磁気共鳴スペクトル (CD_3OD)

δ : 3.84 および 3.98 (3H+3H, s, $-OCH_3$)
4.24 (2H, t, $-OCH_2-$)

同様にして下記の化合物を得た。

実施例 1



(i) 5 - { 1 - ヒドロキシ - 2 - [2 - (メトキ
シフェノキシ) エチルアミノ] エチル } - 2 -
メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩 5 g を
アセトニトリル 150 ml に懸濁し、かきまぜなが
ら室温で塩化チオニル 3 g を滴下するといった
ん溶解した後、順次結晶が析出する。そのまま
1 時間かきまぜた後結晶を濾別し、クロロホル
ムで洗浄後乾燥して 5 - { 1 - クロロ - 2 -
[2 - (2 - メトキシフェノキシ) エチルアミ
ノ] エチル } - 2 - メトキシベンゼンスルホ
ンアミド塩酸塩 3.8 g を得る。融点 167 - 169℃

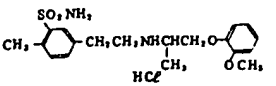
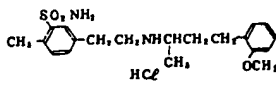
(ii) 上記で得られた 5 - { 1 - クロロ - 2 - [2
- (2 - メトキシフェノキシ) エチルアミノ]
エチル } - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミ
ド塩酸塩 3.8 g をメタノール 150 ml に溶解し、10
% パラジウム炭素 0.5 g を加えて水素気流中、

-8-

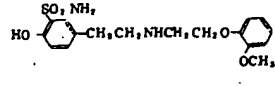
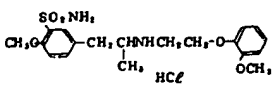
<p style="text-align: center;">実施例 2</p> <div style="text-align: center;"> <p>HCl</p> </div> <p>5 - { 2 - [2 - (2 - メトキシ フェノキシ) エチルアミノ] エチ ル } - 2 - メチルベンゼンスルホ ンアミド塩酸塩</p>	<p style="text-align: center;">理化学的性状</p> <p>(i) 融点 173 ~ 175℃</p> <p>(ii) 元素分析値 ($C_{18}H_{24}N_2O_5S$ · HCl として)</p> <table style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th>C(%)</th> <th>H(%)</th> <th>N(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td> <td>53.93</td> <td>6.28</td> <td>6.99</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>53.83</td> <td>6.27</td> <td>6.97</td> </tr> </tbody> </table> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (CD_3OD)</p> <p>δ : 2.64 (3H, s, CH_3-)</p> <p>3.84 (3H, s, $-OCH_3$)</p> <p>4.28 (2H, t, $-OCH_2-$)</p>		C(%)	H(%)	N(%)	計算値	53.93	6.28	6.99	実測値	53.83	6.27	6.97
	C(%)	H(%)	N(%)										
計算値	53.93	6.28	6.99										
実測値	53.83	6.27	6.97										
<p style="text-align: center;">実施例 3</p> <div style="text-align: center;"> <p>HCl</p> </div> <p>5 - { 2 - [2 - (2 - メトキシ フェノキシ) エチルアミノ] エチ ル } - 2 - メチルベンゼンスルホ ンアミド塩酸塩</p>	<p style="text-align: center;">理化学的性状</p> <p>(i) 融点 180 ~ 181.5℃</p> <p>(ii) 元素分析値 ($C_{18}H_{24}N_2O_5S$ · HCl として)</p> <table style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th>C(%)</th> <th>H(%)</th> <th>N(%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td> <td>55.00</td> <td>6.56</td> <td>6.75</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>54.81</td> <td>6.56</td> <td>6.89</td> </tr> </tbody> </table> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (CD_3OD)</p> <p>δ : 1.36 (3H, t, $-OCH_2CH_3$)</p> <p>2.64 (3H, s, CH_3-)</p> <p>4.10 (2H, q, $-OCH_2CH_3$)</p> <p>4.36 (2H, t, $-OCH_2-$)</p>		C(%)	H(%)	N(%)	計算値	55.00	6.56	6.75	実測値	54.81	6.56	6.89
	C(%)	H(%)	N(%)										
計算値	55.00	6.56	6.75										
実測値	54.81	6.56	6.89										

-9-

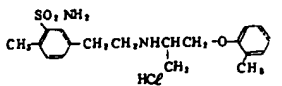
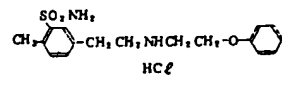
-10-

<p>実施例 4</p>  <p>5-(2-((2-(2-メトキシフェノキシ)-1-メチルエチルアミノ)エチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(i) 融点 169 ~ 171°C</p> <p>(ii) 元素分析値 (C₁₉H₂₀N₂O₃S ・HClとして)</p> <p>C(%) H(%) N(%)</p> <p>計算値 55.00 6.56 6.75 実測値 54.89 6.60 6.76</p> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (CD₃OD)</p> <p>δ: 1.15 (3H, d, -CH-) 2.64 (3H, s, -CH₃-) 3.80 (3H, s, -OCH₃-)</p>
<p>実施例 5</p>  <p>5-(2-((3-(2-メトキシフェニル)-1-メチルプロピルアミノ)エチル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(i) 融点 198 ~ 200°C</p> <p>(ii) 元素分析値 (C₂₀H₂₂N₂O₃S ・HClとして)</p> <p>C(%) H(%) N(%)</p> <p>計算値 58.17 7.08 6.78 実測値 58.09 7.01 6.62</p> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO)</p> <p>δ: 1.35 (3H, d, -CH-) 2.55 (3H, s, -CH₃-) 3.78 (3H, s, -OCH₃-)</p>

- 11 -

<p>実施例 6</p>  <p>2-ヒドロキシ-5-(2-((2-(2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ)エチル)ベンゼンスルホンアミド</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(i) 融点 97 ~ 99°C</p> <p>(ii) 元素分析値 (C₁₇H₁₈N₂O₃S ・H₂Oとして)</p> <p>C(%) H(%) N(%)</p> <p>計算値 53.10 6.29 7.29 実測値 52.75 6.22 7.09</p> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO)</p> <p>δ: 3.76 (3H, s, -OCH₃-) 4.04 (2H, t, -OCH₂-)</p>
<p>実施例 7</p>  <p>2-メトキシ-5-(2-((2-(2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ)-2-メチルエチル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(i) 融点 250°C以上</p> <p>(ii) 元素分析値 (C₁₉H₂₀N₂O₃S ・HClとして)</p> <p>C(%) H(%) N(%)</p> <p>計算値 52.96 6.31 6.50 実測値 52.44 6.31 6.47</p> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO)</p> <p>δ: 1.15 (3H, d, -CH-) 3.78 および 3.90 (3H+3H, s, -OCH₃-) 4.38 (2H, t, -OCH₂-)</p>

- 12 -

<p>実施例 8</p>  <p>2-メチル-5-(2-((2-(2-メトキシフェノキシ)-1-メチルエチルアミノ)エチル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(i) 融点 183 ~ 185°C</p> <p>(ii) 元素分析値 (C₁₉H₂₀N₂O₃S ・HClとして)</p> <p>C(%) H(%) N(%)</p> <p>計算値 57.20 6.82 7.02 実測値 57.13 6.79 6.99</p> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (CD₃OD)</p> <p>δ: 1.55 (3H, d, -CH-) 2.24 (3H, s, -CH₃-) 2.64 (3H, s, -CH₃-) 2.08-2.40 (2H, m, -OCH₂-)</p>
<p>実施例 9</p>  <p>2-メチル-5-(2-((2-(2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ)エチル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(i) 融点 208.5 ~ 210°C</p> <p>(ii) 元素分析値 (C₁₇H₂₂N₂O₃S ・HClとして)</p> <p>C(%) H(%) N(%)</p> <p>計算値 55.05 6.25 7.55 実測値 54.83 6.23 7.48</p> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (CD₃OD)</p> <p>δ: 2.65 (3H, s, -CH₃-) 4.32 (2H, t, -OCH₂-)</p>

代理人 佐々木 晃

- 13 -

手続補正書 (自発)

昭和56年2月7日

特許庁長官 島田 春樹 殿

1. 事件の表示

昭和55年特許願第14382号

2. 発明の名称

スルファモイル置換フェニルアミン誘導体およびその製造法

3. 補正をする者

事件との関係

特許出願人

住所

東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1

名称

(667) 山之内製薬株式会社

代表者

森岡 茂夫

4. 代理人

住所

東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号

山之内製薬株式会社 特許部

氏名

(0067) 佐々木 晃

5. 補正の対象

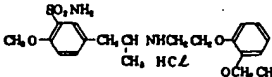
明細書の「発明の詳細な説明」の欄

56. 2. 20
出願第二課
山内

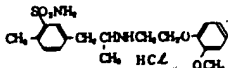



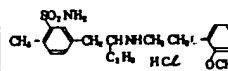




- 1 -

6. 補正の内容

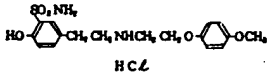
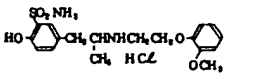
- (i) 明細書第13頁末尾の代理人名の前行を改めて、次の実施例10～17を加入する。

実施例 10	理化学的性状																																
 <p>5-[2-(2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ)-2-メチルエチル]-2-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩</p>	<p>(i) 融点 254 ~ 256℃</p> <p>(ii) 元素分析値 (C₂₈H₃₂N₂O₄S · HCl として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C例</th> <th>H例</th> <th>N例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td> <td>53.99</td> <td>6.57</td> <td>6.30</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>53.79</td> <td>6.58</td> <td>6.26</td> </tr> </tbody> </table> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (CD₃OD)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>δ</th> <th>多重度</th> <th>積分</th> <th>基</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.28</td> <td>(3 H, d,</td> <td></td> <td>-CH-CH₃)</td> </tr> <tr> <td>1.38</td> <td>(3 H, t,</td> <td></td> <td>-CH₂CH₃)</td> </tr> <tr> <td>3.97</td> <td>(3 H, s,</td> <td></td> <td>CH₃O-)</td> </tr> <tr> <td>4.30</td> <td>(2 H, t,-</td> <td></td> <td>CH₂CH₂O-)</td> </tr> </tbody> </table>		C例	H例	N例	計算値	53.99	6.57	6.30	実測値	53.79	6.58	6.26	δ	多重度	積分	基	1.28	(3 H, d,		-CH-CH ₃)	1.38	(3 H, t,		-CH ₂ CH ₃)	3.97	(3 H, s,		CH ₃ O-)	4.30	(2 H, t,-		CH ₂ CH ₂ O-)
	C例	H例	N例																														
計算値	53.99	6.57	6.30																														
実測値	53.79	6.58	6.26																														
δ	多重度	積分	基																														
1.28	(3 H, d,		-CH-CH ₃)																														
1.38	(3 H, t,		-CH ₂ CH ₃)																														
3.97	(3 H, s,		CH ₃ O-)																														
4.30	(2 H, t,-		CH ₂ CH ₂ O-)																														

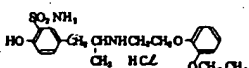
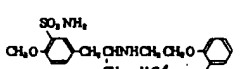
-2-

<p>実施例 11</p>  <p>5-[2-(2-(2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ)-2-メチルエチル]-2-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(i) 融点 250 ~ 252℃</p> <p>(ii) 元素分析値 (C₂₈H₃₂N₂O₄S · HCl として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C (%)</th> <th>H (%)</th> <th>N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td> <td>53.00</td> <td>6.56</td> <td>6.75</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>54.68</td> <td>6.49</td> <td>6.58</td> </tr> </tbody> </table> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃+d₆-DMSO+D₂O+N₂CO₂)</p> <p>δ: 1.06 (3H, d, )</p> <p>2.61 (3H, s, )</p> <p>3.76 (3H, s, )</p>		C (%)	H (%)	N (%)	計算値	53.00	6.56	6.75	実測値	54.68	6.49	6.58
	C (%)	H (%)	N (%)										
計算値	53.00	6.56	6.75										
実測値	54.68	6.49	6.58										
<p>実施例 12</p>  <p>5-[2-(2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ)-2-エチルエチル]-2-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(i) 融点 198 ~ 200℃</p> <p>(ii) 元素分析値 (C₃₀H₃₆N₂O₄S · HCl として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C (%)</th> <th>H (%)</th> <th>N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td> <td>56.00</td> <td>6.81</td> <td>6.53</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>55.76</td> <td>6.88</td> <td>6.51</td> </tr> </tbody> </table> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃+d₆-DMSO+D₂O+N₂CO₂)</p> <p>δ: 0.94 (3H, t, )</p> <p>1.22 (2H, m, )</p> <p>2.56 (3H, s, )</p> <p>3.76 (3H, s, )</p>		C (%)	H (%)	N (%)	計算値	56.00	6.81	6.53	実測値	55.76	6.88	6.51
	C (%)	H (%)	N (%)										
計算値	56.00	6.81	6.53										
実測値	55.76	6.88	6.51										

-3-

<p>実施例 13</p>  <p>HCℓ</p> <p>2-ヒドロキシ-5-[2-(2-(4-エトキシフェノキシ)エチルアミノ)エチル]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(i) 融点 237 ~ 241℃ (分解)</p> <p>(ii) 元素分析値 (C₂₇H₃₀N₂O₅S · Hℓとして)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C (%)</th> <th>H (%)</th> <th>N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td> <td>50.68</td> <td>5.75</td> <td>6.95</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>50.45</td> <td>5.64</td> <td>6.99</td> </tr> </tbody> </table> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (CD₃OD)</p> <p>δ: 3.74 (3H, s, -OCH₃)</p> <p>4.22 (2H, t, -CH₂O-)</p>		C (%)	H (%)	N (%)	計算値	50.68	5.75	6.95	実測値	50.45	5.64	6.99
	C (%)	H (%)	N (%)										
計算値	50.68	5.75	6.95										
実測値	50.45	5.64	6.99										
<p>実施例 14</p>  <p>HCℓ</p> <p>2-ヒドロキシ-5-[2-(2-(2-メトキシフェノキシ)エチルアミノ)-2-メチルエチル]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(i) 融点 211 ~ 214℃</p> <p>(ii) 元素分析値 (C₂₈H₃₂N₂O₅S · Hℓとして)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C (%)</th> <th>H (%)</th> <th>N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td> <td>51.86</td> <td>6.04</td> <td>6.72</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>51.72</td> <td>6.00</td> <td>6.59</td> </tr> </tbody> </table> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (CD₃OD)</p> <p>δ: 1.28 (3H, d, -CH-CH₃)</p> <p>3.86 (3H, s, -OCH₃)</p> <p>4.30 (2H, t, -CH₂O-)</p>		C (%)	H (%)	N (%)	計算値	51.86	6.04	6.72	実測値	51.72	6.00	6.59
	C (%)	H (%)	N (%)										
計算値	51.86	6.04	6.72										
実測値	51.72	6.00	6.59										

-4-

<p>実施例 15</p>  <p>5-[2-(2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ)-2-エチルエチル]-2-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(i) 融点 172 ~ 173℃</p> <p>(ii) 元素分析値 (C₃₀H₃₆N₂O₅S · HCl として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C (%)</th> <th>H (%)</th> <th>N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td> <td>52.96</td> <td>6.31</td> <td>6.50</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>52.83</td> <td>6.65</td> <td>6.12</td> </tr> </tbody> </table> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (CD₃OD)</p> <p>δ: 1.26 (3H, d, $\begin{smallmatrix} \text{---CH---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$)</p> <p>1.36 (3H, t, $\text{---CH}_2\text{CH}_3$)</p> <p>4.10 (2H, q, $\text{---CH}_2\text{CH}_3$)</p> <p>4.26 (2H, t, $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{O---}$)</p>		C (%)	H (%)	N (%)	計算値	52.96	6.31	6.50	実測値	52.83	6.65	6.12
	C (%)	H (%)	N (%)										
計算値	52.96	6.31	6.50										
実測値	52.83	6.65	6.12										
<p>実施例 16</p>  <p>2-メトキシ-5-[2-(2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ)-2-エチルエチル]ベンゼンスルホンアミド塩酸塩</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(i) 融点 229 ~ 231℃</p> <p>(ii) 元素分析値 (C₃₁H₃₈N₂O₆S · HCl として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C (%)</th> <th>H (%)</th> <th>N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td> <td>54.95</td> <td>6.81</td> <td>6.10</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>54.73</td> <td>6.79</td> <td>6.26</td> </tr> </tbody> </table> <p>(iii) 核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO)</p> <p>δ: 0.91 (3H, t, $\text{---CH}_2\text{CH}_3$)</p> <p>1.14 (3H, d, $\begin{smallmatrix} \text{---CH---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$)</p> <p>1.64 (2H, m, $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)</p> <p>3.86 (3H, s, $\text{CH}_3\text{O---}$)</p>		C (%)	H (%)	N (%)	計算値	54.95	6.81	6.10	実測値	54.73	6.79	6.26
	C (%)	H (%)	N (%)										
計算値	54.95	6.81	6.10										
実測値	54.73	6.79	6.26										

-5-

昭和56年3月13日

特許庁長官 島田 春樹 殿

1. 事件の表示 昭和55年特許願第14382号
2. 発明の名称
スルファモイル置換フェネチルアミン誘導体およびその製造法

3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
住所 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1
名称 (667) 山之内製薬株式会社
代表者 森岡 茂夫

4. 代理人
住所 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号
山之内製薬株式会社 特許部
氏名 (0067) 佐々木 晃一

5. 補正の対象
明細書の「特許請求の範囲」及び「発明の詳細な説明」の欄

-1-

実施例 17

Chemical structure of 5-{2-[2-(2-ethoxyphenyl)ethoxy]ethyl}benzenesulfonamide hydrochloride. The structure shows a benzene ring with a sulfonamide group (-SO₂NH₂) at position 1 and a 2-[2-(2-ethoxyphenyl)ethoxy]ethyl group at position 5. The ethoxy group is -OCH₂CH₃.

5-{2-(2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ)-2-メチルエチル}-2-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩

理化学的性状

(i) 融点 247 ~ 248℃

(ii) 元素分析値 (C₂₀H₂₃N₂O₄S · HCl として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	56.00	6.81	6.53
実測値	56.00	6.94	6.66

(iii) 核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO)

δ: 1.14 (3H, d, -CH-CH₃)

1.24 (3H, d, -CH₂CH₃)

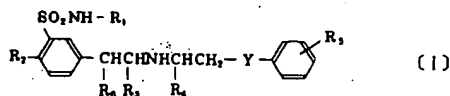
2.54 (3H, s, CH₃-C₆H₄)

以上

-6-

6. 補正の内容

- (1) 特許請求の範囲を別紙の如く訂正する。
- (2) 明細書第3頁の一般式(1)を下記の如く訂正する。

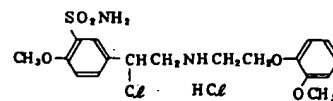


- (3) 同第3頁第9行の「Yはメチレン基」の前に「R₆は水素原子またはハロゲン原子を、」を挿入する。
- (4) 同第4頁第1行の「挙げられる。」の後に「ハロゲン原子としては塩素原子、ヨード原子等が挙げられる。」を挿入する。
- (5) 同第5頁の反応図における「(II)」を「(I₁)」に、さらに「(I)」を「(I₂)」に訂正する。
- (6) 同第6頁第6行の「(II)」を「(I₁)」に、第11行の「どうして生成した化合物(I)」を「化合物(I₁)および化合物(I₂)」に訂正する。
- (7) 同第6頁下から第7行の「本発明化合物(I)」の

後に「(化合物(I₁)および化合物(I₂))」を挿入する。

- (8) 同第8頁第3行~下から第5行の「(H)5-{1-ヒドロキシ-2-.....(H)上記で得られた}」を削除する。
- (9) 同第13頁末尾の代理人名の前に昭和56年2月19日付提出の手続補正書第6頁の実施例17の後に行を改めて次の実施例18~22を挿入する。

実施例 18



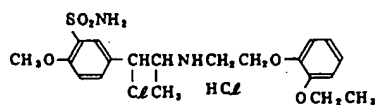
5-{1-ヒドロキシ-2-{2-(メトキシフェノキシ)エチルアミノ}エチル}-2-メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩 5g をアセトニトリル 150 ml に懸濁し、かきまぜながら室温で塩化チオニル 3 g を滴下するといったん溶解した後、順次結晶が析出する。そのまま1時間かきまぜた後結晶をろ別し、クロホルムで洗浄後乾燥して5-{1-クロロ-2-

-2-

-3-

{ 2 - (2 - メトキシフェノキシ) エチルアミノ } エチル } - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩 3.8 g を得る。融点 167 - 169 °C

実施例 19



5 - { 2 - (2 - (2 - エトキシフェノキシ) エチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル } - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩 17 g をアセトニトリル 1000 ml に懸濁し、かきまぜながら室温で塩化チオニル 9 g を滴下するといったん溶解した後、順次結晶が析出する。そのまま 2 昼夜かきまぜた後結晶を分別し、クロロホルムで洗浄後乾燥して、5 - { 1 - クロロ - 2 - (2 - (2 - エトキシフェノキシ) エチルアミノ) - 2 - メチルエチル } - 2 - メトキシベンゼンスルホンアミド塩酸塩 15 g を得る。

このものは次の理化学的性状を有する。

(I) 融点 197 ~ 200 °C

(II) 元素分析値 ($C_{20}H_{21}N_2O_4S \cdot HCl$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	50.11	5.89	5.84
実測値	50.06	5.96	5.95

(III) 核磁気共鳴スペクトル (CD_3OD)

δ : 1.30	(3H, d, $-\text{CH}-\text{CH}_3$)
1.40	(3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$)
3.63	(2H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$)
4.01	(3H, s, $-\text{OCH}_3$)
4.12	(2H, q, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)
4.36	(2H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$)
5.30	(1H, d, $-\text{CH}-\text{Cl}$)

実施例 19 と同様にして実施例 20 ~ 22 の化合物を得る。

-4-

-5-

<p>実施例 20</p> <p>5 - { 1 - クロロ - 2 - (2 - (2 - -メトキシフェノキシ) エチルアミ ノ) エチル } - 2 - メチルベンゼン スルホンアミド塩酸塩</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(I) 融点 190 ~ 191 °C</p> <p>(II) 元素分析値 ($C_{18}H_{19}N_2O_4S$ $Cl \cdot HCl$ として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C (%)</th> <th>H (%)</th> <th>N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td> <td>49.66</td> <td>5.56</td> <td>6.43</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>49.51</td> <td>5.70</td> <td>6.53</td> </tr> </tbody> </table> <p>(III) 核磁気共鳴スペクトル (d_6-DMSO)</p> <p>δ : 2.61 (3H, s, CH_3)</p> <p>3.64 (3H, s, OCH_3)</p> <p>5.66 (1H, m, $-\text{CH}-\text{Cl}$)</p>		C (%)	H (%)	N (%)	計算値	49.66	5.56	6.43	実測値	49.51	5.70	6.53
	C (%)	H (%)	N (%)										
計算値	49.66	5.56	6.43										
実測値	49.51	5.70	6.53										
<p>実施例 21</p> <p>5 - { 1 - クロロ - 2 - (2 - (2 - -メトキシフェノキシ) エチルアミ ノ) - 2 - メチルエチル } - 2 - メ トキシベンゼンスルホンアミド塩 酸塩</p>	<p>理化学的性状</p> <p>(I) 融点 195 ~ 197 °C (分解)</p> <p>(II) 元素分析値 ($C_{19}H_{21}N_2O_4S$ $\neq Cl \cdot HCl$ として)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C (%)</th> <th>H (%)</th> <th>N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td> <td>49.04</td> <td>5.63</td> <td>6.02</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>49.02</td> <td>5.64</td> <td>6.08</td> </tr> </tbody> </table> <p>(III) 核磁気共鳴スペクトル ($CD_3OD + d_6$-DMSO)</p> <p>δ : 1.18 (3H, d, $-\text{CH}-\text{CH}_3$)</p> <p>3.80 および 3.95 (3H + 3H, s, $-\text{OCH}_3$)</p> <p>5.56 (1H, d, $-\text{CH}-\text{Cl}$)</p>		C (%)	H (%)	N (%)	計算値	49.04	5.63	6.02	実測値	49.02	5.64	6.08
	C (%)	H (%)	N (%)										
計算値	49.04	5.63	6.02										
実測値	49.02	5.64	6.08										

-6-

実施例 22	理化学的性状																				
<p>5 - { 1 - イオド - 2 - (2 - (2 - メトキシフェノキシ) エチルアミノ) エチル } - 2 - メチルベンゼンスルホ ンアミドヨウ化水素酸塩</p>	<p>(I) 融点 154 ~ 155 °C</p> <p>(II) 元素分析値 ($C_{18}H_{19}N_2O_4SI$ ·HIとして)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>C (%)</th> <th>H (%)</th> <th>N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>計算値</td> <td>34.97</td> <td>3.91</td> <td>4.53</td> </tr> <tr> <td>実測値</td> <td>35.07</td> <td>3.98</td> <td>4.39</td> </tr> </tbody> </table> <p>(III) 核磁気共鳴スペクトル (CD_3OD)</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>δ : 2.65</td> <td>(3H, s, CH_3)</td> </tr> <tr> <td>3.54</td> <td>(2H, t, $-\text{CH}_2\text{N}-$)</td> </tr> <tr> <td>4.30</td> <td>(2H, t, $-\text{CH}_2\text{O}-$)</td> </tr> <tr> <td>5.55</td> <td>(1H, t, $-\text{CH}-$)</td> </tr> </tbody> </table>		C (%)	H (%)	N (%)	計算値	34.97	3.91	4.53	実測値	35.07	3.98	4.39	δ : 2.65	(3H, s, CH_3)	3.54	(2H, t, $-\text{CH}_2\text{N}-$)	4.30	(2H, t, $-\text{CH}_2\text{O}-$)	5.55	(1H, t, $-\text{CH}-$)
	C (%)	H (%)	N (%)																		
計算値	34.97	3.91	4.53																		
実測値	35.07	3.98	4.39																		
δ : 2.65	(3H, s, CH_3)																				
3.54	(2H, t, $-\text{CH}_2\text{N}-$)																				
4.30	(2H, t, $-\text{CH}_2\text{O}-$)																				
5.55	(1H, t, $-\text{CH}-$)																				

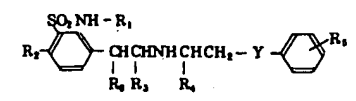
以上

-7-

(別紙)

特許請求の範囲

(i) 一般式



(式中、 R_1 、 R_3 および R_4 は同一または異って水素原子または低級アルキル基を、 R_2 は水酸基、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 R_5 は水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を、 R_6 は水素原子またはハロゲン原子を、 Y はメチレン基または酸素原子を表わす。)で示されるスルファモイル置換フェニチルアミン誘導体またはその塩。